This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
2 45 0168 9666

Ueber die Wirkungen

des

Santonins und Santonin-Natrons.

Von

Dr. Theodor Krauss,
Oberamts-Wundarzt in Hussingen.

Dillertzberg
Halle Ex Novem 69.
(Anton).

Tübingen.
Commissions-Verlag der Osiander'schen Buchhandlung.
1869.

V517
S3K9
1869

LANE

MEDICAL LIBRARY

LEVI COOPER LANE FUND

Ueber die Wirkungen

des

Santonins und Santonin-Natrons.

Von

Dr. Theodor Krauss,

Oberamts-Wundarzt in Münsingen.

Tübingen.

Commissions-Verlag der Osiander'schen Buchhandlung.

1869.

Druck von E. Riecker.

V517
S3K9
1869

Seinem hochverehrten Lehrer

Hrn. Professor Dr. Reinhold Köhler,

Director der Poliklinik an der Universität Tübingen,

widmet diese Arbeit

als ein Zeichen der Verehrung und der Dankbarkeit

für die theoretische und praktische Anregung

während seiner Studien

dessen dankbarer Schüler

Theodor Krauss.

Münsingen, Juli 1869.

79263

... LIBRARY

LANE LIBRARY

Vorrede des Herrn Präses.

In meinem Handbuche der speciellen Therapie habe ich auf die Vergiftungen beim therapeutischen Gebrauche des Santonins gegen Spul- und Springwürmer hingewiesen und kleinere Gaben empfohlen; ich hielt es überdies für zweckmässig, die in die Oeffentlichkeit gelangten schwereren Vergiftungsfälle zu prüfen und zusammenzustellen. Der Erweis der gefährlichen Wirkungen des Santonins gab weiter den Anlass zu einer neuen Untersuchung der Streitfrage, ob nach der herrschenden Lehre, welche sich den Ansichten Ed. Rose's anschliesst, das Santonin, oder aber ob nach der Empfehlung von Richter und Küchenmeister das santonsaure Natron als Anthelminthicum den Vorzug verdienen. Herr Oberamts-Wundarzt Th. Krauss hat diese doppelte Aufgabe übernommen und durch seine Versuche die Lösung der Controverse wesentlich gefördert. Ich füge meine theoretische Anschauung über die festgestellten Thatsachen hinzu.

Es liegt die Annahme nahe, zwischen dem Santonin und dem santonsauren Natron bestehe kein wesentlicher Unterschied; die Natronverbindung muss bei der schwachen Affinität der Santonsäure im sauren Mageninhalt zerlegt werden; das Santonin, welches als Santoninnatron einverleibt wird, tritt also unter dieselben Bedingungen für die örtliche Wirkung auf die Darmhelminthen und für den Uebergang in das Blut wie das reine, nicht gebundene

Santonin; die Wirksamkeit des Santoninnatrons als Anthelminthicum kann ich bestätigen: ich habe schon auf eine einzige Gabe im Werthe von 1 Gran Santonin in den nächsten 24 Stunden Spulwürmer bei einem 4jährigen Kinde abgehen sehen und dabei Erscheinungen beobachtet, welche wahrscheinlich als toxische Wirkung des Santonins zu betrachten waren. Wenn es weiter feststeht, dass auf das Eingeben von santoninsaurem Natron das Santonin rascher ausgeschieden wird, als beim einfachen Santonin, so begreift man die mildere allgemeine Wirkung des Santonin-Natrons; es kommt zu einer geringeren Anhäufung des Santonins, hypothetisch des im Darm entstandenen santonsauren Natrons. Es ist somit nur zu erklären, warum das als santonsaures Natron gereichte Santonin trotz seines wahrscheinlich chemisch-identischen Verhaltens im Darm und im Blute rascher den Organismus verlasse, als das einfache Santonin; den Grund dafür suche ich mit meinem Freunde und Collegen Prof. Dr. Hoppe-Seyler in der diuretischen Wirkung des Natrons.

Practisch ist es die Hauptsache, dass, gleichviel ob Santonin oder santonsaures Natron gereicht wird, die Aerzte kleinere Gaben als bisher verordnen, dass die Apotheker beim Handverkaufe der Santoninzeltchen, welche die Kinder leicht missbrauchen, warnen und dass der Unfug des Santoninverkaufs in den Conditorläden in Wirklichkeit abbestellt wird.

Juli 1869.

R. Köhler.

Literatur.

Bergius. Materia medica. Band II. Stockholm 1782.

Kahler und August Alms. Neuer crystallisirbarer Stoff in semen cinæ.

Brandes Archiv. Band XII. Seite 186.
„ 34. Seite 318 -320.
„ 35. Seite 216.
„ 39. Seite 190. 196

Trommsdorf. Journal der Pharmazie. Band III. Heft 1. Seite 309.

Merk. Bereitung des Santonins.

Kastner's Archiv. Band 7. Seite 186.

Dr. J. R. Mayer. Ueber das Santonin. Dissert inaugur. Heilbronn 1838.

Kleiner. Turici 1843. Dissert. inaugural. de medicamentis contra ascarides præcipue de semine cinæ ejusque præparatis.

Jtzstein. Das gallensaure Natron als Arzneimittel, nebst einigen Bemerkungen über semen santon. u. cort. rad. granator. 1846. pag. 33.

Calloud. Pharmaz. Centralblatt 1843. pag. 844. und andere Stellen.

Heldt. Ueber die Natur des Santonins und die Gesetze der Harzbildung. Annalen der Chemie und Pharmazie 1847. Band 63. Seite 10.

Walz. Jahresbericht für pract. Pharmazie XV. 96. Fall von Vermischung des S. mit Strychnin.

Spencer Wells. London. med. gaz. Juni 1848.

Posner. Allgem medic. Centralzeitung XIX. Nro. 40. J. 1850. Seite 317.

Dr. Spengler. Deutsche Clinic. Nr. 46. 1850.

— — Schmidt's Jahrbücher. Band 69. Seite 169

Küchenmeister. Archiv für physiologische Heilkunde Band 10. Seite 4. J. 1851.

— — Parasiten. Leipzig 1855 pag. 259. 335

Falck. Zur Würdigung des Santonins als Anthelminth. Froriep Tagesbericht 1852 Nro. 494 und 555.

Schmidt in Pœsneck Eigenthümliche Intoxicationserscheinungen nach dem Gebrauche von sem. santon.

— — Deutsche Clinic 1852. Nr. 52.

Heydloff. Merkwürdige Wirkung des Wurmsamens. Preusische Vereinszeitung Nro. 7. Seite 34. 1852 J.

Dr Grimm. Schweizerische Zeitschrift für Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe. Jahrgang 1852. Seite 493.

Lavater Mittheilungen des Schweizer Apothekervereins. J 1852. Seite 21.

Dr. Arnet. Württemb. medicinisches Correspondenzblatt Nr. 10 1853 J. (Gelbsehen)

Zimmermann. Deutsche Clinic. 1853. Nro. 16. (Gelbsehen.)

— — 1855. Nr. 14. (Gelb- und Grünsehen.)

Mauthner, Prof. in Wien. Journal für Kinderkrankheiten. XXII. Heft 1. pag. 1.

Knoblauch Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Santonins auf das Sehorgan Deutsche Clinic. 1854. pag. 35. Seite 385.

Dr. Lohrmann. Württemb. medic. Correspondenzblatt. 1860. Band. 30 pag. 20.

Dr. Berg. Ibid. Jahrgang 1862. Nro. 17.

v. Hasselt und Rienderhof. Archiv für Holland. Beiträge zur Natur- und Heilkunde Band 2. 1860.

Manns. Marburg 1858. Dissert. inaugur. de Santon.

Dr Ed. Rose. Virchow's Archiv 1859. Band 16 233 pag.
1860. Band 18. pag. 15 u. folg.
Bulletin, général de therapeutique méd. et chirurg. Band 58. pag. 500.
Krahmer. Heilmittellehre 1861.
Schroff. Lehrbuch der Pharmacologie. 3 Auflage 1869. pag. 366 u folg.
Jahrbuch für practische Pharmazie und verwandte Fächer. XV. 96. über Santonin, das mit Strychnin verunreinigt vorkam.

Chemischer Theil.

Santonin = C^{30} H^{18} O^{6}.

Einzelne Artemisiaarten sind schon seit uralten Zeiten als Wurmmittel bekannt [1]; als ihr wirksamer Bestandtheil wurde im Jahr 1830 das Santonin von Apotheker Kahler in Düsseldorf und Alms in Penzlin (Mecklenburg) und zwar unabhängig von einander und fast gleichzeitig entdeckt und lenkte bald die Aufmerksamkeit der Chemiker auf sich (Liebig, Tromsdorf, Heldt und Andere). Aber trotzdem ist dieser Körper in Beziehung auf seine chemische Constitution wenig charakterisirt und dürfte für Chemiker ein dankbares Object zu weiterer wissenschaftlicher Forschung abgeben.

Wegen seiner Fähigkeit sich mit starken Basen zu verbinden zu schön crystallisirten Körpern, hat man ihn auch Santonsäure genannt; aber der Name einer Säure (im engern streng wissenschaftlichen Sinn) kommt kaum einem Körper zu, dessen Verbindungen mit schweren Metalloxyden schon durch jedes Lösungsmittel seiner Bestandtheile zersetzt werden, der nicht sauer reagirt

---

[1]) Namen der Arten: Artemisia vulgar. abrotanum. moxa. grata. indica. pontica. Dracunculus contra. Sieberi. von beiden letztern Sorten sind die unvollständig entwickelten Blüthenknöpfchen: Semen Santonici. Semen contra. Semen Cinæ. Zittwersamen. Wurmsamen.

auf Geschmack und Pflanzenfarben, von dem keine NH^3 Verbindungen bekannt sind und aus dem sich auf gewöhnliche Weise kein Aether und kein Amid bilden lässt. Desshalb wird das Santonin gewöhnlich nicht als Säure beschrieben und massgebende Chemiker, z. B. Strecker, reihen dasselbe andern, ebensowenig charakterisirten Körpern an, den „indifferenten Körpern."

Das Santonin erscheint, aus Alcohol krystallisirt, in Form rhombischer Säulen und Prismen (von Ed. Rose in Virchow's Archiv Bd. 16. 1859. näher beschrieben); es ist durch eine grosse Krystallisationsfähigkeit ausgezeichnet, die auch einigen seiner Verbindungen mit Basen zukommt, z. B. dem santonsauren Natron.

In Wasser ist das Santonin sehr wenig löslich, bei gewöhnlicher Temperatur in 5000 Theil, Siedetemperatur 250 Theil.

in Weingeist bei 14,5° C in 43 Theil,
in „ bei 50° C in 12 Theil,
in siedendem Alcohol in 3 Theil,
in Aether bei gewöhlicher Temperatur in 75 Theil,
in siedendem Aether in 42 Theil,
in Chloroform 1 : 4.

Fernere Lösungsmittel sind ätherische, fette Oele, Säuren und Alkalien; diese Lösungen eignen sich aber in keiner Weise zu Versuchen und in der Absicht, ein zu subcutanen Injectionen geeignetes Lösungsmittel aufzufinden, prüfte ich zunächst sein Verhalten zu Glycerin, fand aber, dass es darin sehr schwer löslich ist. Daher wurde in einer Reihe von Versuchen eine Mischung von Santonin mit Glycerin durch eine Schlundröhre in den Magen der Versuchsthiere gebracht; es liess sich aber nicht einmal annähernd bestimmen, wie viel Santonin wirklich in den Magen gelangte, überdiess ist der Magen der Kaninchen sehr wenig geeig-

net u. s. w., weil demnach diese Methode keinen Anspruch auf Wissenschaftlichkeit hat, wird sie später im experimentellen Theil nicht weiter berücksichtigt.

Dagegen ist das Santonin sehr leicht löslich, schon bei gewöhnlicher Temperatur, in Chloroform; dieses Lösungsmittel wurde auch in dem schönen Versuche, 3. Versuchsreihe, Nro. 7. pag. 41, benutzt.

Ebenso ist es in kochendem Petroleum sehr leicht löslich, krystallisirt aber beim Erkalten sehr schnell und grösstentheils in schönen perlmutterglänzenden Krystallen heraus. Wegen dieser Eigenschaft ist das rectificirte Petroleum sehr zu empfehlen zur Trennung des Santonins von dem anhängenden Oleum cinae aethereum. (siehe pag. 34. unten Bemerkung.)

Das Santonin schmilzt bei 165—175° C. und wenn man es vorsichtig auf dieser Temperatur erhält, sublimirt es unverändert. Erhitzt man es rasch weiter, so verwandelt es sich in ein braunrothes Oel, das mit KO sich carminroth färbt, welche Reaction sehr empfindlich ist. Beim Erkalten erstarrt es krystallinisch.

Am Tageslicht noch mehr aber bei Einwirkung des Sonnenlichts werden die farblosen Krystalle gelb (Trommsdorf) wie krystallisirter Schwefel; dabei zerspringen dieselben; ebenso wirkt das violette und blaue Licht (Manns). Die chemische Zusammensetzung der gelben Modification ist ganz gleich der der weissen; aus seiner Auflösung in Alkalien erhält man durch Fällen mit Säuren wieder die weisse Modification. Das Gelbwerden findet auf gleiche Weise in allen Medien unter Wasser, Oelen u. s. w. statt. Daraus dass dieses Gelbwerden auch bei Abschluss der Luft stattfindet, folgt, dass es blos die Folge der Einwirkung des Lichts ist. Dieses Verhalten gegen Licht und die dadurch bewirkte Farbenveränderung kann man füglich benutzen zum

Nachweis und zur Verhütung von Verwechslungen und Verfälschungen, wie es Walz, Jahrbuch für praktische Pharmazie und verwandte Fächer, XV. Bd., pag. 96 u. s. w., gethan hat. Um die physiologische Wirkung dieser gelben Modification zu prüfen, wurden eine Reihe Versuche mit dieser angestellt, sie ergaben, dass die Wirkung die ganz gleiche ist, wie bei der weissen Modification. Die alkoholische Lösung (der weissen Modification) des Santonins färbt sich durch Alkalien (vorübergehend) roth, nicht aber die der gelben Modification.

Beim Durchgang durch den thierischen Organismus ertheilt das Santonin dem Harn eine gelbe Färbung; derselbe wird auf Zusatz von Alkalien roth, eine Eigenschaft, die sich ziemlich lange erhält, beim Santonin ca. 36 Stunden, dagegen beim Santoninnatron ziemlich schnell wieder verschwindet. Darüber hat die Chemie bis jetzt so gut als keinen Aufschluss gegeben. Kletzinsky (im Journal für Kinderkrankheiten, 12. Jahrgg. 1854, pag. 2.) hat den Urin in dieser Beziehung untersucht und glaubt, dass das Santonin im Harn im oxydirten Zustand als $C^5 H^3 O^2$ (durch Aufnahme von 6 Aequivalent O) erscheine.

An der Luft verschwindet die rothe Färbung durch O-Aufnahme nach und nach wieder. Geht solcher durch Santoningaben gelb gefärbter Harn in NH^3-Gährung über (Fäulniss), so tritt die rothe Färbung ganz gleich wie nach Zusatz von Alkalien auf, verschwindet aber an der Luft von selbst wieder durch Aufnahme von O, wobei der Urin sich langsam von Oben nach Unten entfärbt.

Darstellung des Santonins.

Es ist nicht Zweck vorliegender Arbeit, dieselbe erschöpfend zu beschreiben, sondern es soll der Vollständigkeit wegen nur eine kurze Skizze derselben gegeben werden. Die Darstellung des Santonins beruht auf der schweren Löslichkeit des Santonins im Wasser; man kocht den Wurmsaamen mit Kalkmilch, fällt das Filtrat mit Salzsäure; nach 24 Std. krystallisirt das Santonin aus und wird durch Lösen in Weingeist und Behandeln mit Thierkohle gereinigt.

Verbindungen des Santonins.

Von diesen sind die mit Alkalien und alkalischen Erden ausgezeichnet; diesen Verbindungen entspricht die Formel: $C^{30} H^{18} O^6 + NaO + x HO$ (meist 8 Aequivalent Krystall Wasser). Erhitzt man in einer trockenen Röhre die Verbindung des Santonins mit einem Alkali, so erhält man eine carminrothe Schmelze, indem das abgehende Krystallwasser den kalten Theil des Rohrs beschlagt. Digerirt man die alkoholische Lösung des Santonins mit $CO^2 NaO$ oder irgend einem Alkali, so erhält man, wenn auch nur vorübergehend, eine eben solche Färbung.

Das durch Schmelzen roth gewordene Santoninalkali löst sich in HO roth, entfärbt sich aber bald, namentlich durch Erwärmen. Dieses Verhalteu dürfte zur Annahme führen, dass die Verbindungen des Santonins mit Alkalien in wasserfreiem Zustand roth gefärbt, die mit HO crystallisirte Verbindung dagegen farblos sei, ferner dass die wasserfreie Verbindung vorübergehend auch bei der Behandlung der alkoholischen Lösung des Santonins mit Alkalien entstehe; diese Annahme müsste jedoch noch näher untersucht und geprüft werden.

Diese rothen Körper erhält man gleichfalls durch vorsichtiges Zusammenschmelzen eines Alkali mit Santonin; mit HO verschwindet aber auch hier ganz gleich wie oben die rothe Farbe wieder.

Santoninnatron.

$C^{30}\ H^{18}\ O^6 + NaO + 8\ HO.$

Dieses Präparat ist bis jetzt allein von den Verbindungen des Santonins mit Basen zu medicinischem Gebrauch empfohlen worden und hat Anwendung als Arzneimittel gefunden.

Zu seiner Darstellung wird Santonin in Alkohol gelöst, in $CO^2\ NaO$ in gelinder Wärme so lange digerirt, bis die anfangs entstehende rothe Färbung wieder verschwunden ist. Die Lösung enthält Santoninnatron und möglicherweise noch freies Santonin, im Rückstand hat man 2 $CO^2\ NaO$. Die Lösung wird abgedampft; durch HO lässt sich nun das Santoninnatron vom Santonin trennen. Das Filtrat gibt beim langsamen Verdunsten an der Luft schöne farblose rhombische Tafeln von Santoninnatron $=$ $C^{30}\ H^{18}\ O^6 + NaO + 8\ HO$. (eine CO^2 Entwicklung konnte hiebei nicht bemerkt werden, obwohl noch viel freies Santonin erhalten wurde.)

Am Licht verändert sich das Santoninnatron nicht; es reagirt auf Pflanzenfarben schwach alkalisch; Geschmack schwach alkalisch, wie 2 $CO^2\ NaO$, mit schwach bitterm Beigeschmack; es ist in HO sehr leicht löslich, ebenso in Alkohol, und ist von ausgezeichneter Krystallisationsfähigkeit. Aus der wässrigen Lösung fällen Mineralsäuren das Santonin sofort in Form kleiner Kryställchen, oder wenn die Säuren concentrirt waren, so

bleibt das Santonin harzartig an der Wand haften. Essigsäure bewirkt nicht sogleich einen Niederschlag, sondern ein langsames Herauscrystallisiren.

Bei 100° getrocknet verliert das Santoninnatron 7 Aeq. HO. Das letzte Aequivalent HO geht erst nach längerem Erhitzen über 100° C. fort, wobei die Verbindung roth wird. Bei noch stärkerem Erhitzen erhält man wie beim Santonin ein braungelbes Oel, das sich mit KO stark roth färbt.

Aehnlich wird die Verbindung des Santonins mit Kali erhalten.

Die Verbindungen mit den alkalischen Erden können nicht durch Anwendung der CO^2 Oxyde (Basen) erhalten werden, weil die CO^2 Oxyde durch alkoholische Santoninlösung nicht zersetzt werden, sondern man muss die freien Oxyde (Kalk Baryt. Magnesia) anwenden.

Bei Behandlung mit Säuren wird das Santonin entweder unverändert gelassen, indem es darin wohl leichter löslich ist als in HO, beim Erkalten aber wieder unverändert herauskrystallisirt; — oder es verwandelt sich in einen harzartigen Körper, je nachdem die Säuren verdünnt oder concentrirt angewendet werden.

Eine Verbindung des Santonins mit einer Säure ist nicht bekannt.

Man hat 3 Chlorsubstitutionsprodukte des Santonins dargestellt, in denen 1—2—3 At. HO durch Chlor vertreten sind.

Physiologischer Theil.

Als Arzneimittel wurde das Santonin zuerst von Alms empfohlen, jedoch noch nicht angewendet; wer diess zuerst gethan, lässt sich überhaupt nicht mehr sicher nachweisen.

Im Jahr 1838 erschien von unserm verdienten Landsmann Dr. Mayer in Heilbronn eine Dissertatio inauguralis de Santonino; er veröffentlicht 27 Fälle, in denen es mit und ohne Beimischung gereicht wurde; er führt an, dass es schon an einzelnen Orten, z. B. Darmstadt, wo es schon Merk seit 1833 im Grossen fabricirte und in Handel brachte, als Anthelminthicum in Anwendung gekommen sei, wiewohl ihm manche Aerzte jede derartige Wirkung absprächen. Da es bald darauf (1841) in die badische Pharmakopoe aufgenommen wurde, so ist der Schluss erlaubt, dass Mayers verdienstvolle Arbeit wesentlich dazu beigetragen habe, seine Anwendung allgemein zu machen. 1843 schreibt ihm Kleiner in seiner Dissertation eine vis absolute anthelminthica zu, indem er sagt: Omnibus aliis anthelminthicis praecipue Santoninum maxime praevalet, ac ullo medicamento nequaquam compensatur. Ebenso empfahl es Calloud (Pharmaz. Centralblatt 1843. pag. 844 und an andern Stellen); derselbe beansprucht aber mit Unrecht die Priorität der Anwendung des Santonins bei Helminthiasis. Von dieser Zeit an wurde

das Santonin immer allgemeiner angewendet und 1846 auch in die Württemberger Pharmakopoe aufgenommen. Pharmacopaeae Würtbg. novae pars altera. Stuttg. 1845. pag. 170. Santoninum. pag. 223. Trochisci e Santonino.

Gegenstand physiologischer Forschung wurde das Santonin, nachdem 1846 zuerst Calloud ein eigenthümliches Gelbsehen beobachtet hatte, was auch Itzstein, Spencer-Wells, Schmidt, Heydloff, Arnet, Zimmermann, Knoblauch und Küchenmeister beobachteten. Ausserdem zeigt das Santonin noch andere physiologische Nebenwirkungen. Zuerst beobachteten Schweizer Aerzte, sodann Zimmermann, eine gelbe Färbung des Urins, ohne dass es ihnen aber gelang, die Ursache davon aufzufinden. Ferner beobachteten Posner, Spengler und Schweizer Aerzte Intoxicationssymptome. Grimm einen tödtlichen Fall.

1. Erscheinungen von Seite des Sehorgans.

a) Das Gelbsehen. Xanthopsie.

Das Gelbsehen nach Gebrauch von Artemisiaarten ist schon seit 1806 durch Hufeland bekannt. Die eigenthümliche Wirkung des Santonins auf das Sehorgan, in Form von Farbenerscheinungen wird zuerst von Calloud erwähnt, sodann von Itzstein beobachtet; von Schmidt in Poesneck an 2 Patienten; nach Heydloff sahen ein Mann, Frau und mehre Kinder roth und blau stets in den Secundär-Farben orange und grün. Dr. Arnet beobachtete an sich und einer erwachsenen Frau starkes Gelbsehen, das nach 2—3 Stunden wieder verschwand.

Zimmermann beobachtete Gelb- und Grünsehen

Knoblauch beobachtete nach 9 Gran in 3 Dosen nach einer Stunde Gelbsehen, das bis 1 Stunde nach der letzten Dosis dauerte, von da an mischte sich dem Gelbsehen eine grünliche Färbung bei. Nach Küchenmeister ist das Gelbsehen das primitive, auf dieses folgt Grünsehen.

Nach Manns stehen die Farbenerscheinungen nicht in Complementärbeziehungen zu einander, noch tritt zuerst das Gelbsehen, sodann das Grünsehen ein, sondern sie variiren nach der Intensität des Lichts; bei hellem Tageslicht erscheinen weisse Gegenstände nur gelb, wenn man sie in der Richtung der einfallenden Sonnenstrahlen betrachtet; bei gedämpftem Lichte (bei heruntergelassenen Vorhängen) erscheinen weisse Gegenstände intensiv gelb, graue dagegen grün, gelbe roth. Bei schwacher Abendbeleuchtung erscheinen weisse Gegenstände gelb, blaue grün, blaurothe violett, der Mond, ein Kerzenlicht mit grünem Hof. Die Augen sind während der Dauer der Farbenerscheinungen und noch einige Zeit darnach sehr angegriffen und gegen Licht empfindlich; zuweilen entsteht heftiges Brennen. Ueber die Ursache der Chromatopsie kommt Manns zu keinem Resultat; dagegen hat Rose (Virch. Archiv 1860. Bd. 18. pag. 15 u. s. w.) in dieser Hinsicht Versuche angestellt; er fand hiebei eine Hyperämie der Netzhaut, sowie eine eigenthümliche Färbung der Nerven, indem die gelbweissen Papillen, sowie das rothe Nervenmark beim Betupfen mit Ammoniak sogleich stark blutroth gefärbt wird. Die 3 Hypothesen über die Entstehung des Gelbsehens sind nach Rose nicht stichhaltig. Diese sind:

1) Das Gelbwerden des im Auge abgelagerten Santonins durch Einwirkung des Lichts; allein diese

Erscheinung tritt auch ein bei Kerzenlicht; nach Genuss der farblosen Modification.

2) Vorübergehende Affection der Leber, die sich blutreicher als gewöhnlich zeige; allein es fehlt hier eine gelbe Färbung der Bindehaut, sowie der Flüssigkeiten des Augs, wie sie bei andern Leberleiden vorkommt.

3) Gelbe Färbung des Blutserums und der Augenmedien; dagegen spricht die Reihenfolge der Erscheinungen, sowie die Beschaffenheit und der Ursprung des Pigments, da das Gelbsehen schon früher eintritt als sich der Urin gefärbt zeigt.

Diese Ansicht hat neuerdings Fr. Giovanes (Bull. de therap. 1868, 30 Cap. S. 361) mit der falschen Behauptung, das Santonin wirke nicht auf die Nerven, zu vertheidigen gesucht.

Nach Widerlegung dieser 3 Hypothesen kommt schliesslich Rose zu dem Schluss, dass das Gelbsehen auf einer allgemeinen Narkose beruhe, indem das Santonin vorzugsweise auf die Nervencentren wirke, namentlich auch auf das Gehirn; damit stimmt die Verschiedenheit der subjectiven Erscheinungen überein; auch ist Verfasser zu demselben Schluss durch eigene Beobachtung geführt worden. Den directen Beweis führt Rose mit dem Spectrum.

v. Hasselt und Rienderhoff führen ähnlich wie Rose die Chromatopsie auf eine eigenthümliche Funktionsstörung der Nervencentren zurück, möge diese nun vom Nerv. opticus oder der Retina ausgehen und halten diese Erscheinung für analog denen bei Vergiftungen mit manchen Narcoticis, z. B. Digitalis und Hyoscyamus.

b) Erweiterung der Pupille.

Eine Erweiterung der Pupille erwähnen die meisten Beobachter, so Berg, Lohrmann, Grimm in einem tödtlich verlaufenen Falle. Ausser dieser Mydriasis und dadurch bedingter Amblyopie spricht Braag von einer vorübergehenden Erblindung der Augen, ich halte diese jedoch für eine hochgradige Mydriasis.

Erwähnung verdient, dass Dr. Guépin in Nantes: de l'emploi de la santonine dans les maladies internes de l'oeil (Bullet. gén. de thérap. méd. et chirurg. Bd. 58. 519—520) am Santonin ein Augenmittel bei nervöser Amaurose gefunden zu haben glaubt. Dagegen führt Bianchi Cogliesi einen Fall an, worin ein 6 Monate altes Kind auf 5 Gran Santonin eine 2½ Mon. dauernde Amaurose bekam, worauf das Sehen wieder eintrat.

Nach den von mir angestellten Versuchen ist die Mydriasis und die dadurch bedingte Sehstörung eine constante Erscheinung beim Gebrauch von Santonin, tritt aber erst ein, wenn man grössere Dosen gibt, von 4—6 Gran an, nach den Versuchen von Hasselt nach Dosen von 9—12 Gran.

2) Erscheinungen von Seite des uropoetischen Systems.

Mauthner erwähnt einer eigenthümlichen Färbung des Urins, dieser wurde auf Gaben von 4 Gran safranfarben, die Secretion vermehrt, das Pigment verschwand nach 3 Tagen wieder. Nach ½ Drachme Semen santon. war der Urin ebenfalls safranfarben, alkalisch, die Secretion vermehrt. Ebenso fanden Zimmermann und Küchenmeister eine gelbe selbst himbeersaftähnliche Färbung des Urins. Nach den

Versuchen von Manns (mit Santoninnatron) zeigte der Urin schon nach einer ½ Stunde die gelbe Färbung, die nach Zusatz von Aetzkalilösung purpurroth wurde. Die gelbe Färbung war nach Zeit und Dosis intensiver, die durch Kali bewirkte purpurrothe dunkler. Urin dickflüssiger; Quantität vermindert. Letztere Angabe ist höchst wahrscheinlich falsch, alle übrigen Beobachter erwähnen eine Zunahme der Diurese. Dr. Ambrosi zieht sogar aus 3 Beobachtungen den Schluss, dass das Santonin ein ausgezeichnetes Diureticum sein dürfte. Auch Kletzinsky vermuthet, dass Santonin als Diureticum genommen werden könne. Nach den von mir angestellten Versuchen ist die Diurese vermehrt, sämmtliche Beobachtungen sind aber unvollständig und berechtigen nicht zu einem definitiven Urtheil, wenn nicht der gesammte Stoffwechsel genau controlirt wird. An diesem Mangel leiden auch die sonst ausgezeichneten Beobachtungen von Rose, dieser fand den Urin anfangs orangefarben, später safranfarben.

Zu erwähnen ist noch die falsche Deutung in dem Fall von Dr. Berg (loc. cit. S. 131), dieser fand angeblich einen gelben Niederschlag; in den von mir angestellten Versuchen blieb der Niederschlag stets blass, erschien aber in dem gelben Medium ebenfalls gelb.

Wodurch wird nun diese charakteristische Färbung des Urins bedingt?

Kletzinsky vermuthet, dass das Santonin im oxydirten Zustand durch Aufnahme von 6 At. O als Santoniin $=$ C^{30} H^{18} O^{12} erscheine und als solches im Harn ausgeschieden werde. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Hypothese vermag er aber nicht zu liefern. Phipson (I. 48. Nro. 12. 1859) glaubt das San-

tonin verwandele sich durch Einwirkung oxydirender Mittel in eine neue grüngelbe Substanz.

Die Sache ist noch nicht gehörig untersucht, und lässt sich darüber kein Urtheil abgeben, wodurch die gelbe Färbung des Urins bedingt wird. Das die gelbe Färbung bedingende Pigment haftet lange im Körper; es ist nur bei grösseren Dosen noch nach 3 Tagen gelungen, dasselbe durch Kali im Urin nachzuweisen. Dagegen verschwindet es, wenn man den in 24 Stunden gelassenen Urin im Wasserbad abdampft und den Rückstand mit Kali prüft.

3) Allgemeine Erscheinungen.

Die Erscheinungen nach Gebrauch von Santonin sind ausser der Chromatopsie, Mydriasis, Amblyopie und Amaurose (?) einerseits und der gelben Färbung des Urins andererseits allgemeines Unwohlsein, Brechneigung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schwindel, Kopfschmerzen, Eingenommenheit des Kopfs, schwankender Gang u. s. w. Betz führt in seinen Memorabilien (Nro. 2. 1860) diese Symptome auf eine sympathische Irritation zurück, bedingt durch den in Folge von Santoningebrauch entstandenen Wurmreiz. Diese Hypothese ist ganz unstichhaltig, denn in den von Hasselt angestellten Thierversuchen enthielten die geöffneten Leichen nie Würmer, obgleich die Thiere die Erscheinungen der Santoninvergiftung dargeboten hatten, und in den von mir angestellten Eigenversuchen, die so lange fortgesetzt wurden, dass nicht mehr an das Vorhandensein von Würmern im Darmkanal gedacht werden konnte, traten diese Erscheinungen ganz constant ein auf Dosen von 4 Gran und mehr. Man muss annehmen, dass das Santonin auf eine bis jetzt nicht näher bekannte Art auf das Nervensystem wirkt. Bei gesteigertem Grade der Einwirkung, sowie bei in-

dividuell erhöhter Empfindlichkeit und Neigung zu Hirnhyperämie, so namentlich im kindlichen Alter, wirkt das Santonin sogar als Gift.

Ueble Erscheinungen sah schon Bergius bei dem Gebrauch von Artemisiaarten, indem derselbe bei einem 10jährigen Kind die Menses fliessen sah. Jahn in Franks Magazin für physiologische und clinische Heilmittellehre und Toxicologie pag. 40 sah heftige Gehirnerscheinungen, Calloud endlich sah bei Kindern nach 2—3 Gran Santonin heftige Colicen entstehen.

Krahmer in seiner Heilmittellehre, 1861, glaubt nicht, dass Santonin giftig sei, gibt aber zu, dass für die ärztliche Praxis einige Vorsicht nöthig sei.

Schroff (Op. cit. S. 368) vermuthet, dass die tödtliche Wirkung in dem Fall von Grimm in andern Verhältnissen, als allein im Santonin begründet sein dürfte. Schroff schliesst sich auch in der neuesten Auflage ganz den Ansichten von Rose an und da er sich in seiner Beschreibung der physiologischen Wirkung des Santonins ganz auf die „vortrefflichen Untersuchungen“ von Ed. Rose stützt, scheint er selbst keine eigenen Versuche mit dem Santonin angestellt zu haben.

In folgenden Zeilen sind nun die Vergiftungsfälle zusammengestellt.

1) Dr. Noak (Schmidts Jahrbücher, Bd. 38. S. 19. „Erscheinungen nach einer starken Cinagabe“) veröffentlicht einen Fall in dem ein 2½ Jahr alter Knabe durch einen gehäuften Theelöffel voll gepulverten Cinasamens vergiftet wurde; das Kind bekam nach 10 Minuten wiederholtes heftiges Erbrechen nebst allgemeinen Convulsionen. Diese dauerten noch an, als der Verfasser nach ½ Stunde gerufen wurde; sie bestanden in Verdrehungen der Glieder nach allen Richtungen, wobei nur Zehen und Finger frei blieben, Kopf und Rumpf wurden bald rückwärts, bald vor-, bald seitwärts geworfen; von Zeit zu Zeit kamen Stösse durch den ganzen Körper, mit Stampfen der Füsse und Stossen mit dem Kopf nach hin-

ten und oben; vorzugsweise wurden die Stösse in der Oberbauchgegend und Brust von der aufgelegten Hand gefühlt. Gesichtsfarbe blass, später livid, schliesslich bläulich. Augapfel bald convulsivisch nach oben gewendet, bald starr nach aussen gerichtet. Pupille erweitert, reizlos. Zunge zuweilen cylindrisch zusammengezogen, krampfhaft zwischen den Lippen hindurchgedrängt, ohne Brechanstrengung. Athem natürlich, Hauttemperatur niedrig; trockene Haut, Puls klein, zusammengezogen, beschleunigt, regelmässig. Auf Ipecacuanha erbrach das Kind gelbliches Wasser, worauf die Krämpfe nachliessen, indem sie allmählig in leichte Zuckungen übergingen; nach einer ½ St. trat ruhiger Schlaf ein, Rückkehr des Hautturgor, allgemeiner Schweiss, Hebung des Pulses u. s. w. Der kleine Patient erwachte munter und blieb es auch in der Folge.

2) Dr. C. Spengler in Herborn. Deutsche Clinic. 1850. Nro. 46. pag. 507. Schmidt's Jahrbücher Band 69. Seite 169.

Ein kräftiger 4jähriger Junge, der schon einige Monate von Würmern geplagt worden war, erhielt häufig Santonin zu 2 Gran, eines Tags .2 × 2 Gran; nach der ersten Dosis Brechneigung, Magendrücken, Schmerzen im Unterleib, Erbrechen eines zähen Schleims. Mit dem Stuhl gingen eine Menge Ascariden ab, Schläfrigkeit, Bauchweh. Dennoch gab die Mutter die zweite Gabe, worauf Uebelkeit eintrat, blasse Gesichtsfarbe, blaue Ringe um die Augen. Der sonst muntere Knabe verkroch sich in einen Winkel, Abends war derselbe am ganzen Körper kalt, Lippen und Ohren blau, Gesicht schneeweiss. Verdrehen der Augen, Zuckungen mit Händen und Füssen, beschleunigter keuchender Athem. Verfasser fand den Kranken ganz stupid auf dem Schooss der Mutter, eiskalt, Pupille nicht erweitert, reagirt auf Lichtreiz nicht, Leib gegen Druck nicht empfindlich. Der reichliche Schweiss war kalt. Verfasser liess viel Milch trinken, verordnete, nachdem Erbrechen und vermehrter Stuhl erfolgt war, potio Riveri in einer Emulsion und liess das Kind in ein gewärmtes Bett bringen, Schlaf die Nacht hindurch sehr unruhig. Den andern Tag wurden noch einige Calomelpulver gegeben, worauf eine Menge Ascariden abgingen und Genesung erfolgte.

Spengler zieht den ganz richtigen Schluss, dass Santonin ein nicht ganz gefahrloses Mittel ist und dass grössere Gaben immer nur mit grosser Vorsicht zu geben sind.

3) und 4) Dr. Grimm. Schweizer Zeitschrift für Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe. Jahrgang 1852. Seite 493.

Ein 8 Jahre alter Knabe bekam 1 Gran Santonin pro dosi in Zwischenräumen von 3 Stunden; nach der 2. Gabe entstand bedeutendes Zittern der Glieder, leichtes convulsivisches Zucken der Gesichtsmuskeln und der Finger; Brechreiz, Gelbsehen, Delirien, beschleunigter Puls, Urin orangegelb mit grünlichem Schimmer. Nach 8—10 St. verschwanden alle Erscheinungen mit Ausnahme der bezeichneten Veränderungen im Urin.

Der 4. Fall endete tödtlich. Ein zarter, sonst immer gesunder Knabe von 5½ J. erhielt 6 Dosen eingraniges Santoninpulver für je 3 Stunden. Nach der 2. Gabe Abends 7 Uhr Unruhe, heftiges convulsivisches Zittern am ganzen Körper. Convulsionen mit Trismus; allgemeiner Schweiss, Gesichtsblässe, erweiterte Pupille, beschleunigter Puls und Athem. Aufgetriebener gegen Druck empfindlicher Unterleib, Brechreiz, Besinnungslosigkeit, orangegelber, unwillkührlich abgehender Urin. Ein Emeticum wegen Trismus unwirksam. Auch auf eine Oelemulsion und Milch blieb sich der Zustand gleich bis Morgens 3 Uhr. Erschlaffung, Ruhe. Um 8 Uhr war Patient noch besinnungslos, auf dem Rücken liegend ohne Antwort zu geben. Gesicht blass, Augen eingefallen, Pupille etwas erweitert, Puls langsam, schwach. Nach erfolgloser Anwendung von 2 Clystiren trat bald der Tod ein. Section wurde nicht gestattet. Das Santonin war chemisch rein, wurde bei andern Patienten ohne auffallend zu wirken gegeben. Dieser Fall wird in der Literatur angefochten, so vermuthet Schroff (pag. 368), dass der tödtliche Verlauf in andern Verhältnissen als allein im Santonin begründet gewesen sei. Diess kann man allerdings nicht unbedingt zurückweisen, da keine Section gestattet wurde; wenn man aber genau die einzelnen Erscheinungen prüft und vergleicht mit denen bei den Thierversuchen, die tödtlich endeten, so findet man eine auffallende Uebereinstimmung.

5) Dr. Lohrmann, medic. württemb. Correspondenzblatt 1860. Band 30. Nro. 3. pag. 20.

Ein 3 Jahr altes Kind, gesund und kräftig, bekam von seiner Mutter innerhalb ½ St. 5 Stück Santoninzeltchen. Nach ¼ St. Unwohlsein, Erbrechen, Convulsionen, Gesicht blauroth, Kopf heiss, Augen convulsivisch verdreht, Pupillen weit, gegen Licht unempfindlich, Schaum vor dem Mund, Röcheln. Ein gereichtes Brechmittel bewirkt erst nach ein paar Stunden ein wenig Erbrechen,

Blutegel an die Schläfe. Valerianaklystire mit Essig bewirkten breiige Oeffnung. Senfteig auf die Brust. Nach 2 Stunden liessen die krankhaften Erscheinungen etwas nach. Nach einer weitern Stunde kehrte das Bewusstsein etwas zurück, der Krampf in den Kiefern liess nach, das Kind trank häufig Wasser, schlief die Nacht hin und wieder. Den andern Morgen waren die krankhaften Erscheinungen verschwunden.

6) Oberamts-Arzt Dr. Berg. Württemb. medic. Correspondenzblatt 1862. Nro. 17.

Eine Frau holte aus der Apotheke 9 Stück Santoninzeltchen (= 4½ Gran S.). Ein 2½ Jahr alter Knabe wusste sie sich zu verschaffen und verschluckte schnell 7—8 Stück, Abends 5 Uhr. Die Sache blieb unbemerkt. Der Patient verschmähte um 7 Uhr das Essen, schwankte beim Gehen, Schwindel, Bewusstlosigkeit, starrer Blick, Convulsionen. Um 8 Uhr gerufen fand Dr. Berg den Knaben mit geröthetem, heissem Gesicht, starren Augen, erweiterten Pupillen, rechts mehr als links, Pupillen reagirten nicht auf Lichtreiz. Puls frequent, schwach, unregelmässig, Auge und Beine bewegten sich convulsivisch, ebenso die Gesichtsmuskeln. Aufstossen; auf ein gereichtes Brechmittel erfolgte nur einmal Aufstossen von Schleim. Blutegel an den Kopf, Essigklystire, auf das zweite erfolgte eine starke Ausleerung, um 9 Uhr trat merkliche Besserung ein. Convulsionen hörten auf, der Kleine kam zu sich, erkannte seine Umgebung, Schweiss, sanfter Schlaf u. s. w. Dr. Berg fand, wie schon oben pag. 21 bemerkt wurde, in dem angesammelten Urin einen gelben Niederschlag; dieser ist aber wahrscheinlich weiss gewesen und ist nur in dem gelben Medium ebenfalls gelb erschienen.

7) und 8) Aus den neuesten Beobachtungen heben wir noch den Bericht von Dr. Snyder (Nederl. Tydschr. voor Genesk. T. S. 68; 1868) Virchows Jahrbuch für 1868. I. 3. S. 353; hervor.

Snyder sah bei einer Erwachsenen eine Vergiftung durch 4 Gran, eine Gabe, welche der Apotheker im Handverkauf verabreicht und als eine für ein Kind geeignete bezeichnet hatte. Er berichtet ferner nach van der Walz die zufällige Intoxication eines Kindes; es hatte einen Wurmkuchen (= 6 Gran Santonin) genascht, bekam darauf sehr rasch krampfhafte Zuckungen, Unruhe, Angst, eigenthümliches Rückwärtslaufen, Opisthotonus, Mydriasis, Puls-

beschleunigung und Betäubung; nach spontanem Erbrechen, das 3½ Wurmkuchen entleerte und nach einem Arzneimittel Besserung und Genesung in 1 Tage; hochgelbe Färbung des Harns blieb noch bis zum 3. Tage nach der Vergiftung

Verwechslung von Santonin mit Strychnin.

Aus grober Fahrlässigkeit in Meissen wurde statt Santonin Strychnin dispensirt, woran 2 Kinder gestorben sein sollen und zur Verdunkelung des Vorgangs vom Apotheker eine derartige Verunreinigung des käuflichen Santonins mit Strychnin behauptet. Dieser Unglücksfall bestimmte Dr. Walz bei seinen Apothekervisitationen, diesem Punkte seine Aufmerksamkeit zuzuwenden, derselbe konnte aber zu seiner grossen Freude und Beruhigung nirgends eine Verunreinigung oder Verfälschung nachweisen. „Nun aber kam mir vor einigen Wochen ein Gläschen zu, das etwa eine halbe Unze eines weissen Salzes enthielt mit der Aufschrift: Santonin. Bei genauer Betrachtung des Glasinhalts zeigte sich derselbe aus Krystallen von verschiedener Form und Farbe zusammengesetzt; von diesen färbten sich nur die einen, tafelförmigen gelb, während die andern ganz ihre ursprüngliche Farbe beibehielten und jetzt sehr leicht mittelst einer Pincette ausgelesen werden konnten. Diese letztern betrugen 45% und erwiesen sich nach ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften unzweifelhaft als Strychnin u. s. w.

Die 7 näher beschriebenen Fälle beweisen zur Genüge, dass das Santonin giftige Eigenschaften besitzt, ja dass es sogar tödtlich wirken könne (Fall 4). Endlich beweist die Beobachtung von Dr. Walz, dass eine Verwechslung und Verunreinigung von Santonin mit Strychnin vorkommen kann. Ob jener kurz erwähnte Meissener Fall eine Verwechslung beider Stoffe oder wie zur Entschuldigung behauptet wurde, eine Verunreinigung des käuflichen Santonins mit Strychnin war, darüber habe ich keine bestimmte Notiz gefunden. Jedenfalls aber sollte bei der so allgemeinen Anwendung des Santonins kein Apotheker versäumen, dasselbe auf seine Reinheit zu prüfen, was ja ganz ein-

fach ist. Setzt man die Masse längere Zeit der Einwirkung des Lichts aus, so färben sich dann die tafelförmigen Santoninkrystalle gelb, die andern bleiben unverändert. Bleiben also viele Krystalle weiss, so muss diess den Verdacht auf eine fremde Beimengung erregen uud ist eine genaue chemische Prüfung angezeigt.

Anmerkung: Derartige Verwechslungen in einer Apotheke sollte man für unmöglich halten; dafür aber, dass sie vorkommen, will ich einen Fall kurz erwähnen, in dem von einem Lehrling statt einigen Gran Moschus ebenso viele Gran Morphium verabreicht und einem Kind gegeben wurden. Das Kind erwachte nicht mehr. Der Vorfall kam nicht zur weitern Verbreitung. Auch hier in Münsingen wurde von der Dienstmagd (!) des Apothekers einem Kinde, dem ich Eichelkaffee verordnet, statt dessen Senfmehl abgegeben; dasselbe wurde gesotten und als Eichelkaffee gegeben. Das Kind verweigerte glücklicherweise die Annahme.

Versuche:

1) von Manns;
2) von Ed. Rose;
3) von Hasselt und Rienderhoff;
4) von Krauss und von Prof. Köhler.

1) Manns ist meines Wissens der Erste, der direct durch Versuche die Wirkung des Santonins zu erforschen bemüht war; er fand bei seinen Experimenten, dass das Santonin in grössern Dosen Intoxicationserscheinungen setze; dass aber die Intensität der Wirkung differire nach Art der Application und nach Empfänglichkeit des betreffenden Individuums.

Im 1. Fall war ausser beschleunigter Respiration Nichts zu bemerken (und diese kommt ohne Zweifel auf Rechnung des mechanischen Eingriffs), im andern frequentes Athemen, Zittern des ganzen Körpers, Zucken mit dem Kopf nach hinten, sodann Krämpfe; besonders auffallend war ein eigenthümlicher masticatorischer Krampf, die Thiere hoben sich vorn hoch in die Höhe, knirschten mit den Zähnen, entleerten viel Speichel u. s. w. Bei den höchsten Gaben starben die Thiere unter diesen Erscheinungen.

Aehnlich ist auch beim Menschen die Wirkung eine individuell verschiedene, indem Santonin bei den einen blos Aufstossen, sonst aber keine Störungen des Allgemeinbefindens setzt; bei andern aber Uebelkeit, colikartige Schmerzen im Unterleib, Kopfweh, Schwindel, Erbrechen macht; in grössern Dosen treten Vergif-

tungserscheinungen auf. Wie aber das Santonin wirkt, insbesondere wie das Gelbsehen und die Färbung des Urins zu Stande kommt, darüber kommt Manns zu keinem Schluss.

Die Art und Weise, wie Manns das Santonin verabreicht, ist:

1) er spritzt Santonin und Santoninnatron in die Venen ein,
2) unter die Haut, indem er einen Sack bildet,
3) in den Magen.

Alle 3 Methoden sind schlecht, namentlich eignet sich der Magen der Kaninchen durchaus nicht hiezu.

Zu seinen Eigenversuchen verwendete derselbe reines Santonin.

2) Rose experimentirte an Kaninchen.

Er führt

1) durch eine elastische Röhre 30 Gran feinst gepulvertes, mit Wasser aufgerührtes Santonin in den Magen ein, nach 40 Min. entstand leichtes Zittern des Körpers, sonst aber kein Zeichen des Unwohlseins, obgleich das Thier 12 Stunden genau beobachtet wurde. Am andern Tag gab das Thier erschreckt einen purpurnen Harnstrahl von sich, den Rose anfangs selbst für Blut hielt; dies fällt um so mehr auf, als in unsern Versuchen nie ein anderer als ein orangerother und zwar langsam abfliessender Harn beobachtet wurde; in unserer 2ten Versuchsreihe zeigte sich ein solcher rother, vermeintlicher Urinstrahl als Blutung durch Abortus, wie der aufgefundene, gleichzeitig abgegangene Embryo, sowie der Mangel einer Reaction auf Santonin bewies. Dieser Abortus schoss stets in einem förmlichen Strahl hervor, wie wir wiederholt zu beobachten Gelegenheit hatten; damit stimmt auch die Beschreibung von Rose überein, indem er sagt: den ich

wirklich erst für Blut hielt; Salzsäure machte ihn safranfarben; am 3. Tag war sein Harn weniger blutroth; am 4. starb das Thier an einem Versuch, ihm eine grössere Menge Santonin beizubringen. Die Leber war vielleicht etwas blutreicher als sonst.

Diese Versuchsmethode ist eine schlechte, weil der ganz indifferente Magen als Resorptionsorgan gewählt wurde; desswegen wurde auch eine grosse Dose (30 Gran) ziemlich gut ertragen; überdiess verstopfte das im Wasser fein vertheilte Santonin jedesmal die Instrumente während der Operation.

2) Ein zweites Thier starb 1½ St. nach Beibringung von Santonsäure gelöst in Alkohol. Die Erscheinungen aber, die eintraten, sind die einer Alkoholvergiftung.

3) Nach eintägigem Fasten erhielt ein Kaninchen 30 Gran Santonin fein gepulvert in ein wenig Milch gerührt, vorgesetzt; der safranfarbige saure Harn färbte sich mit Alkalien purpurroth. Diese saure Reaction stammt aber nicht, wie die Beschreibung von Rose vermuthen lässt, von der Eingabe von Santonin, sondern von der Nahrung; derselbe wurde nach 4 Tagen wieder alkalisch und purpurn. Es fragt sich: was hat das Kaninchen für Nahrung erhalten, Milch oder Pflanzenkost? Es scheint nach der Beschreibung Milch erhalten zu haben. Unsere Kaninchen gaben bei ausschliesslicher Pflanzennahrung stets orangefarbenen und alkalischen Urin. Am andern Morgen starb das Thier angeblich an einem Stück gefressener grüner Tapete. Da die Blase voll ammoniakalischen Urins war, so konnte das Thier nicht verhungert sein, sonst hätte der Urin des Thieres als eines Fleischfressers in Folge Selbstconsumption sauer sein müssen. Leber etwas blutreicher; viel Gas im

Blinddarm, dem ein lebendes Weibchen von Trichocephalus dispar anhing, das voller Eier war.

4) Ein mittelgrosses Kaninchen erhielt eine Drachme krystallisirtes Santonin vorgesetzt (gepulvert?), in einem Brei von Brodkrummen mit Wasser verborgen. Nachdem es begierig die Hälfte gefressen hatte, da es zuvor mindestens 36 St. gehungert, sank die Temperatur von 38,8 auf 37,7, Puls von 156 auf 140, Respiration blieb 48 pr. Minute. Es vertilgte den Brei im Verlaufe von 10 St., Puls und Temperatur hoben sich wieder etwas. Urin sauer, reichlich, safranfarben, durch NH^3 stark roth, durch KO purpurroth gefärbt, durch NO^5 entfärbt, durch KO wieder roth. An den rundlichen trockenen Faecalhörnern fand Rose mit der Loupe angeblich Santoninkrystalle, die am Sonnenlicht gelb wurden und die von dem hungernden Thiere verschlungen den Urin wieder deutlicher reagiren machten (rötheten). Daraus nun, dass Rose schon ohne Vergrösserung die Form der Krystalle wieder erkennen wollte, folgt, dass er ungepulverte Santonsäure gegeben hat, indem nicht wohl anzunehmen ist, dass im Magen und Darm sich die Santonsäure wieder umkrystallisirt hat. Daraus aber, dass ungepulverte Santonsäure gegeben wurde, würde es sich erklären, dass solche übergrosse Dosen ziemlich gut vertragen wurden, indem sie zum grossen Theil unverändert den Darmtractus passirten, und dass Rose sich zu dem Schluss verleiten liess, dass Santonsäure ein ziemlich unschuldiges Mittel sei.

Ausser obigen Versuchen machte Rose, um auch die Wirkung anderer Bestandtheile des Semen cinae zu sehen, Versuche mit Ol. aether. cinae, seine Versuchsthiere aber starben gerade so, wie wenn sie ein anderes ätherisches Oel genommen hätten, da diese nach Mitscherlichs berühmt gewordenen Versuchen

in grossen Dosen, namentlich bei Kaninchen, tödtlich wirken durch eigenthümliche Wirkung auf den Tractus und geschwinden Uebergang ins Blut Rose sagt, ätherisches Oel ist nicht Wurmittel, weil es sich nicht in den Faeces nachweisen lässt, also es nicht sicher ist, dass es nicht schon oberhalb des Wohnsitzes der Ascariden resorbirt wird.

2) Weil es in nicht dazu hinreichender Dosis unschädlich für das Wohnthier ist;

3) wozu die Wirksamkeit bei directem Zusammenbringen mit dem Bewohner nicht kommt, so dass er getödtet oder widerstandsunfähig wird gegen andere Mittel.

Endlich macht Rose Versuche mit Santonin, findet aber entgegen Küchenmeister, der es (Parasiten pag. 342) für ein unschädliches Präparat hält, dass es wegen schneller Resorption kräftiger wirke, indem schon 2 Drachmen Kaninchen tödten, 1 Drachme Krämpfe hervorrufe.

Alle 3 Erfordernisse kommen nach Rose dagegen der Santonsäure zu;

1) es geht nach Rose in grössern Dosen unverdaut ab.

Dagegen ist es mir nicht gelungen, Santonin in den Faeces nachzuweisen; es scheint, dass Rose im 4. Falle ungepulverte Santoninkrystalle verwendet, die zum grossen Theil unverdaut abgingen und von Rose als solche erkannt wurden.

2) selbst die grössten Dosen machen nach Rose nur geringe Beschwerden, diese sind
   a) unangenehmer, lang anhaltender bitterer Geschmack;
   b) vermehrte Urinsecretion;
   c) Stuhl vermindert, Blähungen vermehrt;

d) Eingenommenheit des Kopfs, Abgeschlagenheit, Mattigkeit u. s. w.

e) Gelbsehen.

3) mit dem Bewohner (Spulwurm) direct zusammengebracht tödtet es diese (Küchenmeister.)

Theoretisch gibt es kein besseres Wurmittel; die Unglücksfälle mit demselben führt Rose zurück

1) auf Verunreinigung mit Santonöl. Dieses wäre sehr leicht zu trennen durch Behandlung mit retific. Petroleum; vergl. pag. 4.
2) auf Verwechslung mit Strychnin (Küchenmeister);
3) auf Einwirkung der aufgeregten Eingeweidewürmer (Betz).
4) endlich auf accidentelle Momente und Krankheiten.

Ausserdem hat Rose an sich selbst Versuche angestellt, die aber nichts Besonderes ergaben, die Mengen sind gross, 18 Gran u. s. w. Die Versuche über die Harnzunahme sind nicht genau, weil ohne alle Controle des Stoffwechsels.

3) Um die Wirkung des Santonins vom praktischen Standpunkt kennen zu lernen, namentlich aber auch um zur Kenntniss der physiologischen Wirkung des Santonins beizutragen, machte von Hasselt und Rienderhoff Thierversuche, wobei die Leichenöffnungen nie Würmer ergaben; daher können auch die Symptome nicht von einer sympathischen Irritation, bedingt durch Wurmreiz, herrühren, wie Betz irrthümlich glaubt. Hasselt fand die allgemeine Regel, dass Santonin um so mehr wirke, je leerer der Magen ist.

Verfasser fand diess bestätigt, dass nehmlich die gastrischen Symptome um so schneller und heftiger ein-

traten, wenn Santonin bei leerem Magen genommen wurde.

5—6 Gran war die kleinste Dosis, die bei Hunden deutlich toxisch wirkte: schwaches allgemeines Beben und Zittern erst der hintern, dann der vordern Extremitäten. Sensorium commune ungestört. Hautempfindlichkeit unverändert, 9—12 Gran bewirkten Aufregung, Unruhe, nach 1/4—3/4 St. Zittern, Trägheit in den Bewegungen, Steifheit im Nacken, Vorder- und Hinterfüssen. Das Thier fällt auf den Bauch, dann auf die Seite, dazu kamen Convulsionen, abwechselnd bald der vordern bald der hintern Extremitäten, des Rumpfes und des Nackens, emprosthotonus, risus sardonicus, trismus, schaumiger Speichel, erweiterte Pupille. Nach den Krämpfen, die 2—4 Minuten dauern, bleibt das Thier noch einige Zeit bewusstlos, macht einige vergebliche Versuche aufzustehen, läuft herum, wobei es die Nase anstösst. Dazwischen bleibt es unbeweglich stehen, ehe es seine automatischen Bewegungen wieder beginnt. Diese sind bald nach rechts, oder abwechselnd nach rechts und links gerichtet, dauern 5—10 Min. Zuweilen treten noch krampfhafte Zuckungen in in den hintern Extremitäten ein. Das Thier verweigert die Speisen; ist am andern Tage wieder gesund.

12—30 Gran wirken in 35—40 Min. kräftiger, die Dauer der Anfälle steht im Verhältniss zur Dosis. Die Thiere erholen sich jedoch wieder.

30—60 Gran bewirken Lähmungen, zuerst der hintern, dann der vorderu Extremitäten, die Thiere kommen jedoch noch immer davon.

60—100 Gran; das Thier stirbt höchstens nach 36 St. in einem Anfall, der sich alle 30—40 Min. wiederholt; während der Anfäll eintensiver Speichelfluss. Plötzliches Auftreten auf dem Boden ruft ähnlich wie

bei Strychninvergiftungen, doch in geringerem Grade, Reflexkrämpfe hervor.

Section: rigor mortis, starke Capillarinjection des verlängerten Marks und Rückenmarks, Lungenhyperämie, Herz mit Blut überfüllt.

Hasselt schliesst daraus:

1) Santonin wirkt als Gift;
2) es gehört in die Reihe der Narcotica spinalia;
3) die Wirkung grosser Dosen erinnert an die tetanischer Gifte;
4) relativ geringe Dosen von 6 Gran rufen schon beim Hunde den Anfang toxischer Erscheinungen hervor, grosse Dosen von 60—90 Gran können relativ rasch tödten;
5) wirken zuerst auf die Bewegungsorgane, sodann auf das Rückenmark, sodann gesellt sich dazu Krampf der respiratorischen Muskeln. Tod.
6) Die Leichenerscheinungen sind: Lungenhyperämie, Herz überfüllt mit Blut, Hyperämie der Cerebrospinalhäute. Capillarinjection der Medulla spinalis und oblongata.

4) Zu meinen eigenen Thierversuchen verwendete ich Santonin mit Brod zu einer Latwerge verarbeitet, oder suspendirt im Wasser, endlich in Chloroform gelöst, meist aber Santoninnatron in wässeriger Lösung;

$$\text{Santonin} = 246 \left\{ \begin{array}{l} C^{30}\,H^{18}\,O^{6} \\ 180\,.\,18\,.\,48 = 246. \end{array} \right.$$

$$\text{Santoninnatron} = \left\{ \begin{array}{l} 246 + 103 \\ 349 \end{array} \right.$$

$$= \left\{ \begin{array}{l} C^{30}H^{18}O^{6} + NaO + 8HO \\ \qquad 246 + 23 + 8 + 72 = 349. \end{array} \right.$$

Die Lösung enthielt 1/4 Santoninnatron; demnach enthielt

1 Injectionsspritze	=	14 Gr.	=	3,5	Sant.Natr.	=	2,46 Santon.
2 „	=	28 „	=	7	„ „	=	4,93 „
3 „	=	42 „	=	10,5	„ „	=	7,40 „
4 „	=	56 „	=	14	„ „	=	9,86 „
5 „	=	70 „	=	17,5	„ „	=	12,33 „
6 „	=	84 „	=	21	„ „	=	14,80 „

Der Gehalt des Satoninnatrons an Santonin berechnet sich aus der Gleichung:

349 : 246 = p : x (p = der angew. Menge Sant.Natr.)

z. B. 3 Spritzen enthalten 10,5 Santonin-Natron

= 349 : 246 = 10,5 : H.

$$x = \frac{2583}{349} = 7,4 \text{ Santonin.}$$

Versuche an Thieren.

1. und 2. Versuch.

2 junge Kaninchen (nach ihrer Farbe a und n bezeichnet) erhielten Morgens um 11 Uhr je 7 Gran Santonin-Natron = 4,93 Santonin eingespritzt; beide verhielten sich ruhig in ihrem Käfig, Esslust ungestört, Benehmen unverändert.

12 U. Respiration 68, Herzschlag 160, keine Veränderung. 1 U. 30 M. Injection von 7 Gr. S.Natr. = 4,93 Santonin. 2 U. Respiration mühsam, verlangsamt 48, Puls 128; es stellten sich Krämpfe ein, zuerst ein Zittern der Ohrenspitzen, dazu trat von Zeit zu Zeit trismus, die Lippen wurden eigenthümlich bewegt, Zähneknirschen, der Kopf wurde nach oben und links bewegt, Nacken steif, die Krämpfe dauerten anfangs nur einige Secunden, bald aber nahmen sie an

Dauer und Intensität zu, Respiration, Puls verlangsamt, Pupille erweitert, unempfidlich.

2 U. 20 M. Das Thier schreit ängstlich auf, die Krämpfe sind nicht mehr durch ganz freie Intervalle unterbrochen, sondern gehen in förmlichen Starrkrampf über, wobei das Thier mit ausgestreckten, steifen Extremitäten auf dem Bauch liegt. 2 U. 25 M. Das Thier fällt auf die rechte Seite, bleibt auf dieser, trotz wiederholter Versuche sich aufzurichten, liegen und stirbt 2 U. 36 M. Der um 2 U. 30 M. untersuchte Urin ist orangefarben und zeigt deutliche Reaction.

Sectionsbefund. Hyperämie der Rückenmarkshäute, der Gehirnhäute sowie der Gehirnsubstanz. Herzhöhlen enthielten dünnflüssiges schwarzes Blut; sonst nichts Abnormes wahrzunehmen. Der Blutgehalt der einzelnen Organe wurde weil zu zeitraubend nicht bestimmt (Methode von Engel; 100. Band der Prager Vierteljahrsschrift).

n hatte um 11 Uhr ebenfalls 7 Gran Sant.Natr. = 4,93 Santonin erhalten, worauf keine abnormen Erscheinungen eintraten, Respiration war um 12 U. 67, Herzschlag 184.

1 U. 30 M. wurden weitere 7 Gran Sant.Natr. = 4,93 Santonin injicirt, 2 U. Respiration 68, Herzschlag 180.

2 U. 10 M. stellte sich zuerst Krampf im Unterkiefer ein, der linke vordere und hintere Fuss convulsivisch zusammengezogen. Nachdem der Krampf 1 Minute gedauert, sass das Thier wieder ruhig in seinem Behälter und frass etwas.

2 U. 18 M. stellte sich der zweite Anfall ein, Kopf dabei anfangs nach rechts gedreht; Krampf im rechten Vorderfuss, sodann wurde der Kopf krampfhaft nach

links gedreht, nachdem sich die Anfälle 3mal wiederholt hatten, sass das Thier ruhig in seinem Käfig, lies um 2 U. 35 M. etwas Urin, der deutliche Reaction zeigte.

2 U. 45 M. trat ein sehr heftiger Anfall auf, Kopf krampfhaft nach hinten in den Nacken gezogen, das Thier überschlägt sich nach rückwärts.

2 U. 48 M. wiederholt sich der Anfall, sodann trat eine Pause ein und es schien als wolle sich das Thier wieder erholen, daher wurde um 5 Uhr eine 3. Einspritzung gemacht, aber nur die Hälfte = 3,5 Santoninnatron = 2,46 Santonin genommen. Von da wurde das Thier nicht mehr von mir beobachtet bis Abends 9 Uhr, wo es fortwährend leichte Zuckungen und Krämpfe hatte, häufig mit den Zähnen knirschte und viel speichelte. Diess blieb sich annähernd gleich bis 10 Uhr 30 Min. Doch schien es, als liessen die Erscheinungen etwas an Intensität nach, aber am andern Morgen lag das Thier todt in seinem Käfig.

Sectionsbefund. Bedeutende Todenstarre, röthliches Serum in den Hirnhöhlen und im Subarachnoidealraum, Congestion des verlängerten Marks und Rückenmarks (Erweichung?), Hyperämie der Lungen, Herzhöhlen mit Blutcoagulis angefüllt.

Ein 3. und 4. Versuch mit 2 jungen den vorigen gleichartigen Kaninchen lieferte das gleiche Ergebniss. Die Thiere starben nach Dosen von je 7 Gran Sant.-Natr. = 4,93 Santonin, von denen die zweite Dosis sofort gegeben wurde, als die ersten leichten Zuckungen eintraten, nach 4 und nach 6 Stunden unter den ganz gleichen Erscheinungen. Section wurde nicht gemacht.

2. Versuchsreihe: mit 2 alten Kaninchen.

Das eine erhielt um 10 U. 45 M. 2 Spritzen = 7 Gran Sant.Natr. Respiration 68, Puls 180; sitzt ruhig in seinem Glasgefängniss, ohne irgend ein Zeichen von Unbehagen von sich zu geben.

Um 12 Uhr zweite Dosis von 7 Gran Sant.Natr. Um 3 Uhr dritte Dosis. Respiration 64, Puls 160. (Zusammen 21 Gran Sant.Natr.)

Am andern Morgen enthielt das unterstehende Gefäss sehr trüben Urin, der mit HCL Kohlensäure entband und klar wurde.

Am gleichen Tag, Morgens, erhielt es 3 Spritzen, ebenso am 3. und 4. je 3 Spritzen.

Am 5. und 6. je 4 Spritzen, ohne dass aber irgend welche Erscheinungen von Vergiftung auftraten, weder Zuckungen, noch Krämpfe; nur abortirte das Thier, die Frucht klein, nicht lebensfähig. Harn jedesmal, weil alcalisch, nur schwach reagirend.

Das zweite Kaninchen erhielt am gleichen Tage wie das vorige um 10 U. 30 M. 10 Gran Santonin in einer Latwerge von Brod, wobei die Masse mit dem Finger in den Schlund hinabgestossen wurde. Das Thier hat aber nicht alles Santonin erhalten, indem etwas, wenn auch nur wenig, am Finger hängen blieb; es zeigte keine Veränderung seines Benehmens, ausser etwas Unruhe, wollte wiederholt seinen Käfiig verlassen, frass aber begierig sein vorgesetztes Futter bestehend in Apfelschnitzen, Kohlrabenblättern u. s. w. Puls und Respiration normal. Am andern Morgen enthielt das

untergestellte Gefäss ziemlich viel orangefarbenen Urin, der mit Kali deutlich reagirte.

Es erhielt wieder seine 10 Gran Santonin in Form einer Latwerge. Urin reagirt deutlich mit Kali. Es wurden die Faeces auf Santonin genau untersucht; sie wurden mit Alkohol ausgezogen, die alkoholische Flüssigkeit mit NaO CO^2 digerirt, die Flüssigkeit verdunstet, der Rückstand mit Wasser ausgezogen und verdunstet. Weder das Mikroscop lässt Krystalle wahrnehmen, noch ist beim Erhitzen eine rothe Färbung bemerklich, ebensowenig mit wässrigem Kali, also ist auch kein Santonin in den Faeces. Am nächsten Tag wurde der Versuch gemacht, 20 Gran Santonin, bloss im Wasser suspendirt, durch eine elastische Schlundröhre in den Magen überzuführen. Der Versuch misslang jedoch insofern, weil sich die Röhre sofort verstopfte und an dem elastischen Katheter, mit dem die Schlundröhre wieder wegsam gemacht wurde, Santonin hängen blieb, ausserdem wurde auch verschüttet. Jedoch ist wahrscheinlich, dass etwa die Hälfte = 10 Gran in den Magen gelangt ist. Trotzdem enthielten die Faeces kein Santonin. Am übernächsten Tag wurden dem Thier 30 Gr. Santonin in einer Latwerge vorgesetzt, die es aber kaum berührte, obgleich ihm jede andere Nahrung entzogen wurde.

Am folgenden Tag wurden 3 Injectionen gemacht, wodurch es 10,5 Gran Sant.Natr. erhielt; aber ausser einiger Unruhe, Zittern, Beben des ganzen Körpers, traten keine weitere Erscheinungen ein.

3. Versuchsreihe.

Santonin in Chloroform gelöst (1 : 3).

7. Versuch.

Ein ausgewachsenes Kaninchen erhielt Morgens 11 Uhr 30 Gran Santonin in Chloroform gelöst, etwa 1½

Drachmen, durch 5 subcutane Injectionen. Herzschlag 216, Respiration beschleunigt. Nach 5 Minuten begannen Anfälle, das Kaninchen drehte den Kopf rechts, wollte sich fortbewegen, war aber nicht im Stande sich aufzurichten, sondern lag auf dem Bauch, die Füsse zu beiden Seiten ausgestreckt. Trotzdem suchte es auf dem Bauch sich fortzubewegen, was ihm auch einigermassen und in mehr kreisförmiger Richtung gelang.

Nach 15 M. Respiration 68, Herzschlag klein, sehr frequent, unzählbar, das Thier liegt betäubt mit halboffenen Augen, bekommt zuweilen Zuckungen in den hintern Extremitäten, die aber bald wieder nachlassen und ganz aufhören, so dass das Thier ganz ruhig und wie todt daliegt, so dass man genau zusehen muss, um die Athembewegungen wahrzunehmen. 12 U.

Um 2 U. 30 M. liegt das Thier noch bewegungslos auf der Seite, macht Kaubewegungen und knirscht mit den Zähnen. Kopf krampfhaft nach hinten gezogen, Nacken steif, Pupille weit, starr, reagirt nicht auf Lichtreiz, Auge halb geschlossen, Hauttemperatur niedrig, Respiration verlangsamt, 56 in der Minute, Herzschlag klein, sehr frequent, unzählbar.

Um 4 U. 30 M. Es treten deutliche Krämpfe ein, ganz analog den in der ersten Versuchsreihe beobachten, nur sind sie viel schwächer und bestehen hauptsächlich in Zuckungen und Krämpfen der einzelnen Körpertheile.

Um 10 U. Abends wurde das Kaninchen aufrecht sitzend angetroffen, mit hellem Blick, Puls 112, Respiration 56. Am andern Morgen um 8 U. Puls 160, Respiration 48, Hautwärme niedrig, verweigert die Nahrung. Um 8 U. 30 M. verzehrte es seine vorgesetzte Nahrung (Milch) und bekam schon nach 25 — 30 M.

wieder leichte Zuckungen, die sich in Zwischenräumen von 5—10—15 M. wiederholten.

Um 4 U. Nachmittags hatte das Thier einen sehr heftigen Krampfanfall, knirschte mit den Zähnen und entleerte viel schaumigen Speichel. Kopf hintüber gebeugt, Nacken steif, das Thier liegt auf der rechten Seite, die hintern Extremitäten gerade nach hinten ausgestreckt, die vordern gebeugt. Die Krämpfe wiederholten sich zeitweise, um 5 U. 30 M. lag das Thier ganz gelähmt auf der rechten Seite und verendete um 6 Uhr.

Sectionsbefund: Oberfläche der Zunge zeigt einige Bisswunden, Speiseröhre leer, Magen enthält etwas Schleim, Luftröhre und Kehlkopf enthalten wenig zähen Schleim, Schleimhaut stark injicirt, Lunge carminroth gefärbt, enthält sehr viel dünnflüssiges hellrothes Blut, linker Vorhof mit schwarzen Blutcoagulis gefüllt, linke Kammer enthält wenige schwarze Blutcoagula neben dünnflüssigem Blut, rechtes Herz ganz angefüllt mit schwarzen Blutcoagulis, Leber zeigt die bekannte 3theilige Lappung und ist sehr dunkel gefärbt. Auf seiner Oberfläche sitzt eine kleine Hydotile mit serösem Inhalte, in diesem ist ein rundlicher weisser Körper, der sich weich anfühlt, das Gewebe der Leber sehr brüchig und blutreich. Ein auf die Schnittfläche gebrachter Tropfen Kali färbt das Gewebe intensiv roth. Oberfläche des Gehirns sehr blutreich, Gefässe stark injicirt. Medulla oblongata derb, blutreich, ebenso das kleine Gehirn und die hinteren Partieen des grossen Gehirns.

Ein 8tes ausgewachsenes Kaninchen erhielt 25 Gr. Sant.Natr. in 4 Drachmen Wasser gelöst in 20 subcutanen Injectionen. Ausser leichten Zuckungen, leich-

tem Zittern und Beben des Körpers traten keine weitere Erscheinungen ein.

8. Versuch;
von Prof. Köhler in den Vorlesungen über Heilmittellehre.

Ein halbgewachsenes Kaninchen vor dem Versuch: Respiration 116, Herzschlag 116; 30 Gran Santonin in 1½ Drachmen Chloroform gelöst, erhält nach einander durch 4 subcutane Einspritzungen 20 Gran Santonin.

9 U. 30 M. nach der Injection sinkt das Thier auf die Hinterbeine, matt, Augenlider halb geschlossen, Respiration 108; beim Anfassen, um den Herzschlag zu zählen, bäumt es sich rückwärts, schreit es heftig, sinkt zusammen, schlägt auf die linke vordere und die rechte hintere Extremität.

9 U. 35. M. sinkt auf den Bauch, kann sich nicht fortbewegen. Resp. 124.

9 U. 37 M. fällt auf die rechte Seite, Kopf zurückgebeugt; Beine gestreckt, Pfoten durch leichte Zuckungen bewegt, Ohren etwas livid.

9 U. 38 M. Schreien, Lippen werden heftig geöffnet und geschlossen.

9 U. 40 M. beide Pupillen erweitern sich rasch, tonischer Nackenkrampf, Ohren und Lippen livid, Athemzüge keuchend, 88.

9 U. 41 M. Zuckungen der 4 Extremitäten, Athem sehr oberflächlich, 144; Pupillen reagiren nicht auf Licht; auf mechanische Reizung der Conjunktiva erfolgt eine schwache Bewegung der Lider.

9 U. 43 M. es zuckt nur noch das rechte Hinterbein, bleibt gelähmt auf der Seite liegen, durch Erschüttern, Kneipen u. s. w. lässt sich kein Reflexkrampf auslösen.

9 U. 42 M. Nacken und Glieder schlaff, ohne Bewegung, nur die gewöhnlichen Bewegungen der Lippen und Nase dauern fort.

9 U. 49 M. Leises Geschrei, Kiefer werden stärker inspiratorisch aufgesperrt, Herzschlag 156.

9 U. 55 M. Der Zustand bleibt gleich, der Rest (10 Gran) Santonin wird eingespritzt, die rechte Hinterpfote wird convulsivisch bewegt, Resp. 108.

9. U. 59 M. Schwacher klonischer Krampf der 4 Extremitäten, geht nach 1 Min. in undulirende Bewegungen der Vorderbeine über, während der Convulsionen Nacken starr und Vorstrecken der Zunge.

10 U. 2 M. In der Mundhöhle sammelt sich Speichel und fliesst aus, Schmerzenslaute beim Berühren der Injectionsstellen.

10 U. 4 M. Resp. 100, Herz 156, am Rumpf steigt die Temperatur merklich.

10 U. 13 M. Resp. 112, Herz 56, bleibt gelähmt und anscheinend betäubt liegen, die Augenlider reagiren kaum mehr.

Allmählig erlischt die Respiration, Tod 10 U. 30 M.

Beim Aufheben fliesst gelber Harn ab, Kalilauge gibt keine rothe Farbe.

Section nach 23 Stunden; die Leiche lag im Keller.

Weiche Gehirnhäute enthalten nur in den grösseren Venen etwas Blut, Gehirn und verlängertes Mark blutarm.

In den grossen Gefässen viel flüssiges braunrothes Blut; darunter sehr wenig halbgeronnenes Blut; Herz ausgedehnt, mit grösstentheils flüssigem Blut gefüllt. Lungen, Leber, Milz, Nieren blutarm, Schleimhaut der Luft- und Speisewege blass; nirgends eine erhebliche Veränderung.

Versuche an Menschen.

Morgens 7 Uhr nahm ich 2 Gran Santonin in Zucker verrieben; der Geschmack war schwach bitter. Der um 9 Uhr gelassene Urin wurde auf Santonin untersucht, war schwach schwefelgelb, sauer, auf Zusatz von kohlensaurem Natron $NaCO^3$ wurde er beim Erwärmen schwach scharlachroth, ebenso um 11 Uhr die gleiche Reaction. Allgemeinbefinden ungestört. Um 11 U. 30 M. wurde zuerst und ganz plötzlich unerwartet Gelbsehen wahrgenommen, die Gegenstände erschienen von einem schwachen gelben Saum umgeben; dieses Gelbsehen trat noch um 3 Uhr ein, so bald ich meine Aufmerksamkeit absichtlich darauf lenkte, sonst war es nicht mehr vorhanden und war nicht störend bei Ausübung meines Berufs. Um 3 U. 30 M. war auf keine Weise Gelbsehen vorhanden, ebensowenig zeigte der Urin Reaction. Es wurden weitere 2 Gran genommen, die um 4 U. 45 M. vorgenommene Untersuchung des Urins auf Santonin ergab deutlich rothe Färbung; um 5 Uhr trat deutlich Gelbsehen ein, gleichzeitig Eingenommenheit des Kopfs, Flimmern vor den Augen, Stirnkopfschmerz, Druck im Auge, Supraorbitalgegend, Uebelsein, Aufstossen, Kollern im Bauch. Es wurde desswegen ein kurzer Spaziergang unternommen, auf den sämmtliche gastrische Erscheinungen nachliessen.

Am andern Morgen eingenommener Kopf, Schwindel, Mattigkeit, kein Gelbsehen, dagegen zeigt der Urin noch deutliche Reaction, die den Tag über immer schwächer wurde und Abends ganz verschwunden war; an diesem Tag war mit Santonin ausgesetzt worden. Am nächsten Morgen wurde der ganze Nachtharn genau geprüft, ebenso der eben frisch gelassene Morgenharn, aber keiner von beiden ergab auch nur

eine Spur von Reaction; es wurden um 7 U. 43 M. 3 Gran Sant.Natr. genommen, worauf um 8 U. 15 M. sehr schnell intensives Gelb- und Grünsehen eintrat, andere Erscheinungen traten hier nicht auf. Ausser dieser durch das Gelbsehen bedingten Sehstörung, die aber schon nach einer halben Stunde wieder nachliess, und nach 1 Stunde vollständig verschwunden war, traten keine allgemeinen Erscheinungen auf. Urin zeigte deutliche Reaction auf Zusatz von Kalilösung; am andern Morgen war sie kaum mehr sichtbar.

Dieses Resultat blieb sich in zahlreichen Eigenversuchen immer gleich, das Gelbsehen trat auf Dosen von 3 Gran Sant.Natr. nach 40—45 M. ein und war nach einer Stunde bereits wieder verschwunden. Urin deutlich reagirend, andere allgemeine Symptome blieben aus.

Morgens 8 Uhr wurden 6 Gran Sant.Natr. genommen, das Gelbsehen trat schon nach 20 M. ein, war sehr intensiv, trat ganz plötzlich ein auf der Rückkehr von einem Krankenbesuch, dauerte aber kaum 1 Stunde. Ausserdem Schwindel, leichtes Kopfweh. Urin deutlich reagirend.

Morgens 8 Uhr wurden 10 Gran Sant.Natr. genommen, um 8 U. 30 M. trat intensives Gelbsehen ein; um 8 U. 30 M. reagirte der Urin deutlich purpurroth (wie Himbeersaft). Urinentleerung schmerzhaft, in der Harnröhre entstand ein Brennen, dabei war fortwährend der Drang zum Uriniren, wobei jedoch nur ganz wenig oft nur einige Tropfen gelassen wurden; die Wäsche wurde intensiv gelb gefärbt. Endlich waren allgemeine Erscheinungen, Kopfweh, Schwindel, Druck in den Augen, Aufstossen, Uebelkeit, Kollern im Bauch, reichlicher Abgang von Winden u. s. w. bemerklich, die etwa 2 Stunden dauerten; zurückblieb noch längere

Zeit Eingenommenheit des Kopfs, Müdigkeit u. s. w. Das Gelbsehen dauerte 1½ Stunden.

Um die Wirkung der gelben Modification des Santonins zu beobachten, nahm ich 10 Gran Santonin, das dem Licht ausgesetzt, in der Reibschale verrieben und wiederholt dem Sonnenlicht ausgesetzt worden war. Nach zwei Stunden trat plötzlich Gelbsehen ein, verschwand nach c. ½ Stunde wieder. Reaction des Urins deutlich, geringe gastrische Erscheinungen.

Vergleichende Versuche, in welcher Zeit nach der Einnahme von Santonin und Sant.Natr. der Urin zuerst eine Reaction zeige, ergaben, dass dieser nach Einnahme von Sant.Natr. schon nach ½ U. deutliche Reaction zeigte, nach Einnahme von Santonin aber erst nach einer Stunde, zuweilen erst nach 2 Stunden bei kleinen Dosen. Der Urin wurde von 15 zu 15 Minuten mit dem Catheter entleert und genau geprüft.

Mein Freund, Hr. Rh. nahm Morgens 7 Uhr 2 Gran mit Zucker verriebenen Santonins. Der um 2 U. 45 M. gelassene Urin ergab auf Zusatz von $NaCO^3$ und Erwärmen oder auch durch Zusatz von $NaCO^3$ und Stehenlassen, hier aber erst nach einer Stunde, scharlachrothe Färbung; Abends 7 Uhr reagirte der Harn noch. Gastrische Erscheinungen traten nicht auf, ebensowenig das Gelbsehen trotz genauer Beobachtung. Am andern Vormittag zeigte der Urin noch schwache Reaction; von Abends 8 Uhr an, wie sie sehr schwach war, trat sie nicht mehr ein.

Rh. nahm Morgens 7 U. 30 M. 3 Gran Sant.Natr. um 8 U. 15 M. trat Gelbsehen ein, auch die allgemeinen Erscheinungen, jedoch nur schwach, am andern Morgen Reaction des Urins noch schwach.

Rh. nahm Morgens 8 U. 6 Gran Santonin im Wasser; nach ½ Stunde trat Gelbsehen ein, das um 10 U.

schon wieder verschwunden war. Urin reagirte deutlich, gastrische Erscheinungenf ehlten.

Rh. nahm Morgens 8 U. 5 Gran Santoninnatron; aller Harn wurde gesammelt und gemessen, so lange die Reaction dauerte. Um nun zu sehen, bis zu welcher Verdünnung des Urins die Kalireaction sichtbar ist, wurde folgende Versuchsreihe angestellt:

Die Gesammtmenge des Harns betrug genau 3 Schoppen = 42 Unzen = 20160 Gran, also angenommen die 5 Gran Santonin-Natron = 3,52 Santonin seien vollständig in dem Urin enthalten, so ist die Verdünnung des Santonins im Urin eine 5727fache, dabei ist die Reaction des Urins eine himbeerrothe; sodann wurde eine bestimmte Menge je um das doppelte verdünnt:

1/5727 Verdünnung, Reaction eine himbeerrothe,
1/11454 „ „ „ unbedeut. wenig. roth,
1/22908 „ „ „ etwas schwächer,
1/45816 „ „ „ hellviolettroth,
1/91632 „ „ „ wenig schwächer,
1/183264 „ „ „ amethyst,
1/366528 „ „ „ schwach amethyst,
1/733056 „ „ „ kaum mehr sichtbar,
1/1466112 „ „ „ kaum sichtbar.

Ausserdem hat diese Versuchsmethode ergeben, dass je verdünnter die Lösung, desto rascher verschwindet die Farbe an der Luft wieder und zwar proportional der Verdünnung.

Versuche über die Wirkung arzneilicher Dosen von Santoninnatron auf die Eingeweidewürmer.

Hiezu liess ich mir durch meinen Freund, Hrn. Apotheker Kachel aus Reutlingen, einen sehr tüchtigen Chemiker, Chocoladezeltchen fertigen, die je 1/2 Gran Santonin als Sant.-Natr. enthielten, um ihre Wir-

kung besser mit denen der Santoninzeltchen vergleichen zu können. Um nun 120 Zeltchen von je ½ Gr. Santoningehalt in Form von Sant.-Natr. zu erhalten, muss man nach obiger Gleichung:

$$349 : 246 = p : 60$$

etwas mehr als 85 Gran Santoninnatron nehmen. Damit wurden bei einer Reihe gesunder Knaben Versuche gemacht; das Alter betrug 2 — 10 Jahre; bei sämmtlichen gingen Würmer ab und zwar beim jüngsten auf 2 Zeltchen = 1 Gran Santonin bei dem ältesten auf 8 Zeltchen = 4 Gran Santonin; nur bei einem gingen keine Spulwürmer, sondern eine Menge Madenwürmer ab. Nur einer von den 10 Knaben klagte während des Mittagessens über Leibweh, das nach dem Essen jedoch wieder verschwand, sonst traten keine Beschwerden auf, kein Kopfweh, Schwindel u. s. w., kein Gelbsehen, die Farbe des Urins wurde von sämmtlichen Knaben als grün bezeichnet. Es würde zu weit führen, von jedem einzelnen Knaben genau die Art und Weise des Versuchs aufzunehmen; es sei nur noch in Kürze bemerkt, dass jeden Abend je 2 Zeltchen gegeben wurden; wenn bis zum andern Mittag keine Würmer abgegangen waren, so wurden im Laufe desselben nochmals 2 Zeltchen gegeben; die geringste Dosis, die hinreichte, Spulwürmer abzutreiben, war 1 Gran bei einem 2jährigen Knaben, die höchste 4 Gran = 8 Zeltchen, grössere Mengen wurden nicht gegeben.

Das Santoninnatron, obgleich es schneller resorbirt wird und schneller im Urin erscheint, wirkt doch viel schwächer auf den Organismus ein, wie schon Küchenmeister (Parasiten 342) behauptet; es wird auch viel leichter wieder ausgeschieden.

Schlusssätze.

I. Ueber Santonin.

1) Santonin geht wahrscheinlich als Santoninnatron in das Blut über; da es schwer löslich ist, geht ein Theil unverdaut ab, ist aber nicht, wie Rose behauptet, in Form von Krystallen in den Faeces nachweissbar.

2) Das Santonin wirkt vom Blut aus auf die Centralorgane des Nervensystems
   a) in kleinen Dosen nach Art der narcotischen Gifte (Hasselt),
   b) in grossen Dosen nach Art der tetanischen Gifte (Hasselt, Verf.).

3) Die Erscheinungen beim Santoningebrauch sind: Gelbsehen, gelbe Färbung des Urins, Urin vermehrt, Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Schwindel, eine eigenthümliche Incohärenz der Gedanken, Eingenommenheit des Kopfs, Flimmern vor den Augen, Uebelsein, Aufstossen, Kollern im Bauch, Abgang von Blähungen, Erbrechen, Schwindel, Zittern, Convulsionen, ja selbst der Tod.

Wenn auch der letzte tödtlich verlaufene Grimm'sche Fall in der Litteratur angegriffen wird, so beweisen doch die übrigen Fälle, sowie die von mir und Andern angestellten Thierversuche zur Genüge, dass Santonin in grössern Dosen und bei individueller Disposition ein nicht ungefährliches Gift ist, indem bei Kindern schon kleine Dosen genügen, Vergiftungs-Erscheinungen hervorzurufen.

4) Wie das Santonin auf die Eingeweidewürmer wirkt, ist vollständig unerwiesen; diese gehen todt oder lebendig ab. Die Behauptung von Rose, dass der grösste Theil des Santonins unverdaut

den Darm passire und so mit den Würmern direct zusammentreffe und sie tödte, ist durchaus fraglich.

II. Das Santonin-Natron

geht als solches in das Blut über, wird daher viel leichter resorbirt und erscheint viel schneller im Urin, schon nach 1/2 Stunde (Verf.), wird aber auch viel leichter wieder ausgeschieden.

Die Erscheinungen sind dieselben, nur treten die gastrischen und die allgemeinen Erscheinungen in viel milderem Grade auf, als beim Gebrauch gleicher Mengen Santonin. Auf Eingeweidewürmer wirkt es auf gleiche Weise wie Santonin; in den 10 Fällen, wo ich es versuchte, hat es nie seine Wirkung versagt. Gegen seine allgemeine Anwendung könnte man allein das einwenden, dass das Sant.Natr. wegen seiner chemischen Eigenschaften (schwach-saurer Charakter des Santonins) kein sehr beständiges Salz ist; aber wenn man auch zugibt, dass es sich, wie Rose behauptet, im Magen zersetzt, so hat man immerhin die Wirkung der Säure. Gleiche Mengen Santonin als Santoninnatron gegeben, wirken gerade so auf Eingeweidewürmer ein, wie reines Santonin, machen aber viel geringere örtliche und allgemeine Erscheinungen. Das Santoninnatron ist daher wohl berechtigt, dass man weitere Versuche mit ihm anstellt, namentlich auch mit grösseren Dosen, und um so mehr, als Santonin durchaus nicht ungefährlich ist und in selbst kleinern Dosen bei Kindern leicht sehr heftige Allgemeinerscheinungen hervorruft, wie jedem Practiker wohl bekannt ist.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on or before the date last stamped below.

V517 Krauss, T.
S3K9 Uber die Wirkungen
1869 des Santonins. 79263

NAME	DATE DUE